

Medical Reversals, Spins e Resultados Divergentes em Ensaios na Cardiologia

Medical Reversals, Spins, and Divergent Results in Cardiology Trials

José Nunes de Alencar,¹^{id} Bruno Robalinho Cavalcanti,²^{id} Guilherme Augusto Teodoro Athayde³^{id}

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Federal de Campina Grande,² Campina Grande, PB – Brasil

Dom José Maria Pires Metropolitan Hospital,³ João Pessoa, PB – Brasil

Figura Central: Medical Reversals, Spins e Resultados Divergentes em Ensaios na Cardiologia



REVERSÕES MÉDICAS

1. CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)

- O uso de antiarrítmicos classe IC (flecainida/encainida) para suprimir arritmias ventriculares após infarto do miocárdio aumentou a mortalidade em vez de reduzi-la.

2. Estudo LOOP (2021)

- O rastreamento de FA com monitoramento por ECG em longo prazo em pacientes idosos levou a taxas maiores de anticoagulação mas sem redução nas taxas de AVC em comparação ao tratamento convencional.

3. Estudo GUARD-AF

- Semelhante ao LOOP, não encontrou redução significativa nas taxas de AVC, apesar do aumento de FA e início de anticoagulação.

MEDICAL REVERSALS, SPINS E RESULTADOS DIVERGENTES NA CARDIOLOGIA

SPINS

1. Estudo RITA-2 (1997)

- Angioplastia com balão vs. terapia médica otimizada na angina estável; angioplastia coronariana transluminal percutânea aumentou a ocorrência de IM não fatal, mas os autores enfatizaram melhora precoce de sintomas em vez de piora dos desfechos.

2. Estudo EXCEL (2016)

- A ICP com stents de everolimus vs. CABG para doença coronariana da artéria principal; desfecho composto (morte, IM, AVC), combinado com desfechos com direções opostas de risco. ICP foi melhor pelo desenho dos desfechos e não por real superioridade.

3. Estudo ISIS-2

- Estreptoquinase e aspirina para IM; destacou os perigos da análise de subgrupo por meio de análise satírica baseada da astrologia, para mostrar o risco de se dar muita importância a subgrupos.

4. Estudo ISCHEMIA (2020)

- Avaliou inicialmente morte cardiovascular e IM na isquemia moderada/grave, mas adicionou internação hospitalar e insuficiência cardíaca devido às baixas taxas de eventos, diluindo a clareza dos resultados.

RESULTADOS DIVERGENTES

1. COAPT vs. MITRA-FR (2018)

- MitraClip percutâneo para RM secundária. COAPT: melhorou os desfechos, incluindo redução na mortalidade. MITRA-FR: sem diferença nos desfechos, provavelmente devido a diferenças na seleção dos pacientes e na gravidade da RM.

2. NOAH-AFNET 6 vs. ARTESIA (2023)

- Anticoagulação para FA. NOAH-AFNET 6: nenhum benefício, término precoce por futilidade e aumento de sangramento com edoxabana. ARTESIA: A apixabana reduziu eventos tromboembólicos mas aumentou sangramento.

3. Ensaio MINT

- Infarto do miocárdio com anemia: transfusão restritiva vs. liberal. Intervalos de confiança próximos à neutralidade, mas sugestivos de um risco maior com estratégias restritivas, ilustrando a importância da análise Bayesiana na reinterpretação dos resultados.

Arq Bras Cardiol. 2025; 122(7):e20240884

Palavras-chave

Cardiologia Baseada em Evidências; Reversões Médicas; Viés de Spin

Correspondência: José Nunes de Alencar •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Rua Dante Pazzanese, 500. CEP 04012909, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: jose.alencar@dantepazzanese.org.br

Artigo recebido em 08/01/2025, revisado em 13/02/2025, aceito em 16/04/2025

Editor responsável pela revisão: Marcio Bittencourt

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240884>

Resumo

A medicina cardiovascular tem testemunhado avanços notáveis, mas mesmo intervenções altamente conceituadas podem ser prejudicadas por raciocínios falhos, suposições mecanicistas excessivas e a apresentação dos dados de maneira seletiva. Este artigo examina armadilhas cruciais na cardiologia contemporânea, como *medical reversals*, o impacto do *spin* e como os métodos bayesianos podem oferecer maior clareza na avaliação de evidências, ao integrar conhecimento prévio com novos dados para gerar conclusões mais probabilísticas e

baseadas no contexto. Esta revisão defende uma abordagem crítica e ponderada para avaliação de pesquisas, alertando os cardiologistas sobre os perigos de aceitar conclusões de estudos sem questionar. A adoção dessa postura vigilante ajudará a garantir que as terapias e intervenções emergentes realmente melhorem os resultados dos pacientes, orientando os médicos em direção a estratégias mais confiáveis, transparentes e benéficas no campo da medicina cardiovascular, em constante evolução. Essa vigilância é importante para preservar a integridade da investigação científica e o progresso significativo no cuidado ao paciente. Essa abordagem promove a confiabilidade dos dados publicados.

Introdução

Nas últimas décadas, a medicina cardiovascular testemunhou progressos notáveis, apoiados por rigorosos ensaios clínicos e diretrizes abrangentes. Esses avanços melhoraram, de forma inequívoca, os resultados dos pacientes, reduzindo a mortalidade e aumentando sua qualidade de vida. No entanto, essa evolução científica não esteve livre de erros, controvérsias e reviravoltas surpreendentes que desafiaram nossas noções preconcebidas de fisiopatologia e a eficácia de certas intervenções. Suposições mecânicas que antes pareciam evidentes cederam sob o escrutínio de evidências robustas, ilustrando os perigos de confiar apenas na lógica sem testar hipóteses por meio de desenhos de estudo rigorosos. Intervenções iniciais que prometiam melhorar a sobrevivência com base apenas na plausibilidade mecanicista, por vezes, levaram a reviravoltas clínicas inesperadas quando submetidas a investigações rigorosas.^{1,2}

A importância da avaliação crítica e da interpretação dos dados clínicos na cardiologia não pode ser subestimada. Os médicos precisam navegar em um panorama cada vez mais complexo de evidências médicas, que inclui estudos com resultados conflitantes, possíveis distorções nos resultados relatados, e padrões de rigor metodológico em evolução. Avaliar a validade, aplicabilidade e relevância clínica de

novos dados tornou-se uma habilidade essencial para o cardiologista moderno.³ Tal avaliação crítica promove decisões individualizadas e adaptadas, seja considerando os riscos e benefícios de intervenções coronarianas, selecionando candidatos para ablação por cateter de fibrilação atrial (FA) ou determinando quando iniciar terapias avançadas para insuficiência cardíaca (IC).⁴

Este artigo examina como a dependência em suposições mecanicistas não testadas, a suscetibilidade à distorção e os desafios na interpretação de resultados complexos ou conflitantes podem comprometer a integridade da cardiologia baseada em evidências. Com base em casos emblemáticos, destaca como reviravoltas médicas, manipulação de desfechos, e a apresentação seletiva de resultados podem distorcer a tomada de decisão clínica (Figura Central e Tabela 1).

Nem tudo é como parece: reversões médicas na cardiologia

A cardiologia está repleta de estudos que desafiam expectativas lógicas e destacam como a medicina baseada em evidências pode reverter o que antes parecia ser verdades indiscutíveis.^{5,6} Um exemplo marcante está no tratamento de arritmias ventriculares após infarto agudo do miocárdio (IAM). Nas décadas de 1970 e 1980, a criação de unidades de cuidados coronarianos reduziu drasticamente a mortalidade hospitalar de pacientes com IAM.⁷ Posteriormente, tornou-se evidente que muitos sobreviventes passaram a apresentar arritmias ventriculares, que foram identificadas em várias investigações como preditores de mortalidade.⁸ Com base nesse entendimento teórico, uma equipe de pesquisadores nos Estados Unidos propôs que as taxas de sobrevivência poderiam ser melhoradas para pacientes com miocardiopatia isquêmica que apresentavam alto risco de morte por arritmias ventriculares, caso esses batimentos cardíacos irregulares fossem suprimidos. O primeiro passo na avaliação dessa hipótese foi o Estudo Piloto de Arritmia Cardíaca (CAPS, *Cardiac Arrhythmia Pilot Study*), conduzido em 1986. Este estudo demonstrou que os medicamentos antiarrítmicos da classe IC,

Tabela 1 – Definições chave: reversões médicas, spin, e resultados divergentes

Termo	Definição	Considerações chave /exemplos
<i>Medical reversals</i> ou reversões médicas	Ocorrem quando uma intervenção clínica amplamente aceita – geralmente baseada inicialmente em estudos observacionais ou racional mecanicista – é posteriormente refutada com base em ensaios clínicos randomizados	Por exemplo, o uso inicial de antiarrítmicos da classe IC para suprimir arritmias ventriculares foi refutado pelo ensaio CAST, que demonstrou aumento na mortalidade.
<i>Spin</i>	Refere-se à apresentação seletiva ou ao enquadramento dos resultados de estudos para acentuar desfechos favoráveis, enquanto minimiza ou obscurece achados adversos ou neutros.	Um exemplo é o estudo RITA-2, onde a melhora sintomática precoce foi destacada para a angioplastia coronariana transluminal percutânea, apesar do desfecho composto geral favorecer a terapia médica otimizada.
Resultados divergentes	Descreve situações em que estudos de alta qualidade que investigam a mesma questão clínica geram desfechos conflitantes, em geral por diferenças no delineamento, populações ou definições de desfechos.	Um claro exemplo inclui os resultados contrastantes do COAPT e do MITRA-FR avaliando o uso do MitraClip para regurgitação mitral funcional.

Artigo de Revisão

que funcionam como bloqueadores de canais de sódio, eram capazes de praticamente eliminar as arritmias ventriculares nesses indivíduos.⁹ Com isso, parecia lógico adicionar esses agentes ao arsenal terapêutico; se as arritmias pudessem ser suprimidas, a mortalidade deveria ser reduzida.

No entanto, o Estudo de Supressão de Arritmia Cardíaca (CAST, *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) contrariou essas suposições. O estudo incluiu 1498 pacientes randomizados para receber flecainida/encainida ou placebo. Após 10 meses, o ensaio foi interrompido devido ao excesso de mortes — especialmente mortes arritmicas — no grupo que recebeu os medicamentos antiarrítmicos. Essa reversão tornou-se uma das mudanças científicas mais marcantes da época e limitou drasticamente o uso de antiarrítmicos da classe IC em pacientes com doença cardíaca estrutural, devido ao seu potencial pró-arrítmico.¹⁰

Outro achado inesperado foi observado no contexto da triagem e tratamento da FA. A FA é a arritmia sustentada mais comum na prática clínica e está associada à mortalidade e eventos tromboembólicos (ETs), particularmente acidente vascular cerebral (AVC) e IC. Além disso, a anticoagulação pode reduzir significativamente e com segurança o risco de ETs.¹¹ Parecia evidente que a identificação e a anticoagulação precoces em pacientes com FA resultariam em benefícios inequívocos. No entanto, o estudo LOOP, publicado em 2021, desafiou essa ideia.¹² Nesse ensaio, 6205 pacientes com idades entre 70 e 90 anos, com pelo menos um fator de risco adicional para AVC, foram randomizados para o manejo convencional ou monitoramento eletrocardiográfico subcutâneo contínuo e de longo prazo para a detecção de FA. Pacientes com episódios de FA com duração igual ou maior que seis minutos iniciaram anticoagulação. Após mais de cinco anos, o diagnóstico de FA foi três vezes mais comum no grupo monitorado, e a anticoagulação foi iniciada com maior frequência. No entanto, não houve diferenças nas taxas de AVC ou sangramento entre os grupos. Os resultados do estudo estão alinhados com os de outros ensaios, como o GUARD-AF, que também não encontraram redução significativa nas taxas de AVC com a triagem de FA, sugerindo que nem toda FA detectada pode ser clinicamente significativa o suficiente para justificar a anticoagulação.¹³

Uma crítica é que a população do estudo LOOP pode não ter sido selecionada de forma ideal para se beneficiar da triagem de FA. As análises de subgrupos sugeriram benefícios potenciais em populações específicas, como aquelas sem doença cardiovascular prévia, mas esses achados não foram definitivos e exigem investigação adicional.¹⁴ Além disso, preocupações foram levantadas sobre a metodologia do estudo e a decisão de iniciar anticoagulação para episódios de FA com duração de apenas seis minutos ou mais, já que permanece incerto se episódios tão breves requerem tratamento.

Em relação a outra reviravolta médica importante, estudos observacionais iniciais sugeriram que a terapia de reposição hormonal (TRH) para mulheres após a menopausa poderia reduzir o risco cardiovascular. Esses estudos indicaram potenciais vantagens, incluindo a diminuição da doença arterial coronariana (DAC) e das taxas de mortalidade.¹⁵ Ensaios clínicos randomizados, notadamente o WHI (*Women's*

Health Initiative),¹⁶ contradisseram esses achados ao mostrar um aumento no risco de eventos cardiovasculares, incluindo DAC e AVC, em mulheres que recebiam TRH.¹⁶ Os ensaios WHI foram interrompidos precocemente devido a esses riscos aumentados, levando a uma mudança significativa na prática clínica, e não se utilizando a TRH para proteção cardiovascular.¹⁷ Investigações mais recentes revelaram que, para mulheres que entraram na menopausa nos últimos 10 anos, a TRH oferece vantagens terapêuticas sem aumentar os perigos cardiovasculares. Ensaios clínicos¹⁸ e meta-análises¹⁹ forneceram evidências que apoiam essas observações. Este grupo se enquadra na “janela de oportunidade” para a prescrição de TRH, que tem sido recomendada por diretrizes internacionais e nacionais, particularmente para mulheres sem alto risco ou eventos cardiovasculares prévios. Essas diretrizes recomendam que a TRH seja iniciada dentro de 10 anos após a menopausa e/ou antes dos 60 anos de idade; iniciar a terapia após os 60 anos ou mais de 10 anos após a menopausa pode elevar o risco absoluto de eventos adversos cardiovasculares.^{20,21}

Interpretações distorcidas: *spin* na pesquisa cardiovascular

Alguns estudos tiveram suas conclusões sutilmente distorcidas pelos próprios autores, lançando uma luz mais favorável sobre um determinado tratamento do que os dados justificam. Essa prática, conhecida como *spin*, pode enganar leitores e clínicos, influenciando potencialmente as decisões terapêuticas.²²

Um exemplo notável de *spin* pode ser encontrado no contexto da DAC. O estudo RITA-2, publicado em 1997, randomizou 1018 pacientes com angina estável para angioplastia com balão – angioplastia transluminal percutânea (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) ou terapia médica otimizada (TMO).²³ O desfecho composto primário — morte por qualquer causa e infarto do miocárdio (IM) não fatal — foi avaliado ao longo de cinco anos (seguimento médio de 2,7 anos). Os resultados mostraram que a PTCA aumentou o risco do desfecho composto primário em comparação com a TMO, impulsionado principalmente por IM não fatal. Embora ambos os grupos tenham inicialmente experimentado melhora nos sintomas, a significância estatística a favor da PTCA sobre a TMO diminuiu após três anos. No entanto, os autores enfatizaram uma melhora precoce nos sintomas nos pacientes submetidos à PTCA e sugeriram que os clínicos ponderassem esse benefício contra um “pequeno” risco excessivo do procedimento. Essa abordagem não refletiu com precisão o desfecho primário, no qual a PTCA piorou os resultados. Com um número necessário para prejudicar de 33 em 2,7 anos, o *spin* do estudo desviou a atenção do resultado negativo do desfecho primário.

Um exemplo semelhante surgiu com o estudo EXCEL, publicado em 2016, que avaliou a intervenção coronariana percutânea (ICP) com *stents* de segunda geração liberadores de everolimus em comparação com a cirurgia de revascularização do miocárdio (CABG) para doença da artéria coronária principal esquerda de complexidade anatômica baixa a intermediária.²⁴ O desfecho composto primário — morte, IM e AVC — foi metodologicamente questionável. Sabe-se que a CABG aumenta o risco de

acidente vascular cerebral em comparação com a PCI, enquanto a PCI pode estar associada a taxas mais altas de IM espontâneo. Combinar esses eventos em um único desfecho composto significava que as duas intervenções puxavam os resultados em direções opostas. Também surgiram preocupações sobre o uso da análise por intenção de tratar em vez do protocolo, dado o cruzamento substancial, e as definições em evolução de IM durante o estudo. Tais mudanças podem ter favorecido a PCI. Como resultado, uma abordagem mais transparente separaria o IM relacionado ao procedimento e o AVC como desfechos de segurança e focaria exclusivamente no IM espontâneo como desfecho primário, como o estudo NOBLE eventualmente fez.²⁵

Análises de subgrupos representam outra via comum para *spin*. O estudo ISIS-2, um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e com desenho fatorial 2x2, com mais de 17 000 pacientes, testou estreptoquinase e um mês de aspirina a 162,5 mg/dia no contexto de IAM.²⁶ O estudo demonstrou uma redução de 20% na mortalidade vascular com aspirina, 23% com estreptoquinase e uma redução de 40% com a combinação de ambos ao longo de cinco semanas. A redução absoluta do risco com o uso de aspirina sozinha foi de 2,4 mortes por 100 pacientes tratados, correspondendo a um número necessário para tratar de 42. Apesar desses resultados impactantes, os editores de revistas na época exigiram análises de subgrupos. Em uma resposta deliberadamente irônica, os autores relataram resultados por signos astrológicos, descobrindo, por exemplo, que pacientes nascidos sob Gêmeos e Libra aparentemente não se beneficiaram da aspirina. Essa demonstração bem-humorada destacou a insensatez de confiar excessivamente em achados arbitrários de subgrupos e enfatizou a necessidade de interpretar essas análises com ceticismo.²⁷

Outro meio sutil, mas impactante, de moldar a narrativa de um ensaio está na alteração dos desfechos predefinidos ou suas definições durante a investigação. O estudo ISCHEMIA é um exemplo emblemático. Este estudo de referência, com custo aproximado de 100 milhões de dólares, foi publicado em 2020 e incluiu 5179 pacientes com isquemia moderada a grave, randomizando-os para TMO sozinha ou TMO mais cateterismo cardíaco seguido de ICP, se indicado.²⁸ Inicialmente, o desfecho composto primário era morte cardiovascular e IM. No entanto, devido à incidência menor que a esperada desses eventos, os investigadores adicionaram hospitalização e IC ao desfecho composto primário.

Embora os investigadores tenham definido essa modificação *a priori*, a decisão acabou enfraquecendo a clareza interpretativa do estudo. A incorporação de desfechos subjetivos, tais como angina instável ou hospitalizações por IC, juntamente com desfechos objetivos, como morte e IM, diluiu a clareza e a confiabilidade das conclusões. Os resultados do estudo ISCHEMIA demonstraram que não houve diferença significativa entre as estratégias invasivas e conservadoras, reforçando o entendimento de que, mesmo em pacientes com isquemia moderada ou grave, a DAC estável frequentemente apresenta um prognóstico favorável a longo prazo.²⁹

A seleção de desfechos — e suas suposições subjacentes — pode criticamente moldar os resultados de um estudo. Considere o estudo OPTION, recentemente introduzido, e

patrocinado pelo fabricante de um dispositivo usado para oclusão do Apêndice Atrial Esquerdo (AAE) juntamente com ablação de FA.³⁰ O estudo OPTION compara ablação de FA mais AAE concomitante à ablação de FA mais anticoagulantes orais diretos contínuos. À primeira vista, o objetivo do estudo — potencialmente reduzir ou eliminar a necessidade de anticoagulação a longo prazo — pode atrair pacientes e clínicos. No entanto, uma análise mais detalhada do design do OPTION levanta várias preocupações. O estudo emprega um modelo de não inferioridade e inclui mortalidade por todas as causas, um desfecho conhecido por permanecer inalterado tanto pela ablação quanto pelo AAE, como parte de uma medida de eficácia composta. Essa abordagem, juntamente com um tamanho de amostra relativamente pequeno e uma margem de não inferioridade escolhida com base em suposições otimistas de taxa de eventos, facilita que o AAE alcance a não inferioridade sem demonstrar vantagens significativas na prevenção de AVC ou embolia sistêmica. Outras preocupações surgem da escolha de conduzir a análise primária na população por intenção de tratar — menos apropriada para estudos de não inferioridade — e excluir sangramentos procedimentais do desfecho primário de segurança, subestimando assim os verdadeiros riscos procedimentais.³¹

Reconciliando resultados divergentes em ensaios clínicos

Às vezes, ensaios clínicos de alta qualidade produzem resultados conflitantes sobre a mesma questão médica, tornando difícil para os profissionais de saúde determinarem a melhor forma de aplicar esses achados na prática.

Um caso representativo envolve a reparação percutânea da regurgitação mitral secundária, usando o dispositivo MitraClip. Dois ensaios clínicos de referência, o COAPT¹⁵ e o MITRA-FR,¹⁶ ambos publicados em 2018, examinaram o impacto clínico de se adicionar o MitraClip à terapia médica orientada por diretrizes em pacientes com regurgitação mitral funcional. Enquanto o COAPT tenha focado na hospitalização por IC em um ano, o MITRA-FR avaliou o desfecho composto de morte e hospitalização por IC em um período de tempo semelhante. Apesar de metodologias similares, os resultados divergiram significativamente. No COAPT, o MitraClip reduziu significativamente as hospitalizações e a mortalidade geral, enquanto o MITRA-FR não mostrou melhorias. Quando ensaios clínicos produzem resultados divergentes, é essencial realizar uma análise aprofundada para entender as razões subjacentes a essas discrepâncias. Vários fatores-chave devem ser examinados:

1. Delineamento e população do estudo: Diferenças no desenho do estudo, tais como critérios de inclusão e exclusão, podem levar a variações nas populações de pacientes. Por exemplo, o COAPT e o MITRA-FR tiveram critérios diferentes para a gravidade da regurgitação mitral e função ventricular esquerda, o que influenciou significativamente seus resultados.³²

2. Definições de desfechos: Variações na forma como os desfechos primários e secundários são definidos e medidos podem levar a diferentes interpretações de eficácia. O estudo COAPT teve critérios mais rigorosos para o sucesso

Artigo de Revisão

do procedimento e durabilidade da redução da regurgitação mitral em comparação ao MITRA-FR.³²

3. Protocolos de tratamento: Diferenças na implementação dos protocolos de tratamento, incluindo o uso da terapia médica orientada por diretrizes, podem afetar os resultados dos estudos. O COAPT garantiu que os pacientes estivessem recebendo a terapia médica máxima tolerada antes da inscrição, o que não foi rigorosamente aplicado no MITRA-FR.³²

4. Experiência do centro e dos operadores: A experiência dos centros e dos operadores que realizam as intervenções pode impactar as taxas de sucesso do procedimento e os resultados. O COAPT foi conduzido em centros com significativa experiência na reparação percutânea da valva mitral, o que pode ter contribuído para seus resultados positivos.³²

5. Análise estatística e interpretação: Os métodos estatísticos usados para analisar os dados, incluindo dados falante e ajustes quanto a comparações múltiplas, podem influenciar os resultados.³³

Um desafio similar surgiu em 2023 com dois ensaios avaliando a anticoagulação para FA subclínica detectada por dispositivos cardíacos implantáveis. O NOAH-AFNET 6 incluiu 2356 pacientes com idade ≥ 65 anos com um ou mais episódios de FA subclínica com duração de seis minutos ou mais, além de um fator de risco tromboembólico adicional, randomizando-os para placebo ou edoxabana.³⁴ O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular, AVC ou embolia sistêmica. No ARTESIA, 4012 pacientes com pelo menos um episódio de FA subclínica com duração de seis minutos ou mais (mas ≤ 24 horas), foram randomizados para apixabana ou aspirina (81 mg) e avaliados quanto à incidência de AVC ou embolia sistêmica.³⁵ O NOAH-AFNET 6 foi interrompido precocemente por futilidade, sem diferença no desfecho primário e com aumento de sangramentos no grupo edoxabana. No ARTESIA, a apixabana reduziu ETs, mas com taxas mais altas de sangramento. Ao examinar as possíveis causas desse resultado divergente, podemos concluir que:

1. Delineamento e população do estudo: O NOAH-AFNET 6 focou em pacientes com episódios de alta frequência atrial, detectados por dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis, utilizando edoxabana como anticoagulante. O ARTESIA avaliou a apixabana em uma população semelhante, mas incluiu pacientes com fatores de risco adicionais para AVC, como uma maior prevalência de doença vascular. O estudo ARTESIA também teve um tamanho de amostra maior, incluindo 4012 pacientes em comparação com 2534 no NOAH-AFNET 6.³⁶

2. Definições de desfechos: Ambos os estudos definiram seu desfecho primário de eficácia como um composto de AVC, embolia sistêmica, IM, embolia pulmonar ou morte cardiovascular. No entanto, o ARTESIA incluiu ataque isquêmico transitório com evidência de infarto cerebral em ressonância magnética ponderada por difusão como parte de seu desfecho primário, o que não foi explicitamente mencionado no NOAH-AFNET 6.³⁷

3. Protocolos de tratamento: Os protocolos de tratamento foram diferentes quanto à escolha do anticoagulante –

edoxabana no NOAH-AFNET 6 e apixabana no ARTESIA. No NOAH, edoxabana foi comparada a placebo, e no ARTESIA, à aspirina.

Quando os dados são divergentes, uma meta-análise pode ajudar. Uma meta-análise de dois ensaios demonstrou que a anticoagulação oral reduziu o risco de AVC isquêmico (RR 0,68, IC95% 0,50-0,92) e aumentou o risco de sangramentos maiores (RR 1,62; IC 95% 1,05-2,50). A meta-análise também destacou uma baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$), indicando consistência nos achados entre os ensaios.³⁸

Outra abordagem para reconciliar resultados divergentes e aprimorar a interpretação de ensaios clínicos reside no raciocínio Bayesiano. Métodos Bayesianos integram crenças prévias com novas evidências adquiridas para gerar probabilidades posteriores, proporcionando uma interpretação mais intuitiva e clinicamente relevante em comparação à estatística frequentista tradicional. Ao focar na probabilidade de que uma determinada intervenção seja realmente benéfica, em vez de confiar apenas em valores de p ou em limites binários de significância, o pensamento Bayesiano permite uma avaliação mais flexível e sensível ao contexto das evidências.³

A estatística Bayesiana começa com uma probabilidade prévia de que um dado tratamento é eficaz.³⁹ No contexto de um ensaio clínico randomizado comparando uma nova Terapia (T) com um Controle (C), a suposição inicial pode ser de equilíbrio: $P(T > C) = 0,5$. Após coletar e analisar os dados do estudo, os resultados observados são combinados com essa probabilidade anterior para gerar uma probabilidade posterior. Se a probabilidade posterior de que T seja superior a C ultrapassar um determinado limite (por exemplo, 0,975), pode-se ter mais confiança de que a intervenção é genuinamente eficaz.⁴⁰ No entanto, se os dados sugerirem nenhuma vantagem significativa, o framework Bayesiano expressa prontamente como esses resultados modificam a crença na eficácia do tratamento. Diferentemente dos métodos frequentistas, em que um intervalo de confiança de 95% não atribui uma probabilidade ao parâmetro de interesse, o intervalo de credibilidade Bayesiano de 95% fornece uma declaração direta de probabilidade sobre o parâmetro.⁴¹ Em vez de afirmar que um resultado é estatisticamente significativo, os métodos Bayesianos permitem que os médicos discutam a probabilidade de que uma diferença nos desfechos (por exemplo, uma redução de IM ou AVC) seja real e clinicamente relevante. Dessa forma, o raciocínio Bayesiano vai além dos valores de p, direcionando interpretações mais aplicáveis que podem orientar a tomada de decisões centrada no paciente.

Um bom exemplo de como a análise Bayesiana pode oferecer uma interpretação distinta dos resultados é sua aplicação no estudo MINT. Este estudo incluiu 3504 pacientes com IM e anemia (hemoglobina < 10 mg/dL), que foram randomizados para estratégias restritivas de transfusão – transfundindo apenas quando os níveis de hemoglobina estavam abaixo de 7-8 mg/dL – ou estratégias liberais (transfundindo quando a hemoglobina < 10 mg/dL). O desfecho primário, um composto de IM e morte em 30 dias, foi semelhante entre os grupos, com um intervalo de confiança de 0,99 a 1,34; $p=0,07$. Apesar disso, houve

uma forte tendência para um maior número de eventos no grupo restritivo (o que poderia ter sido confirmado com um tamanho de amostra maior), incluindo tanto mortes quanto IM, juntamente com uma taxa muito baixa de eventos adversos associados à transfusão. Diante desses achados, analisar os resultados sob a perspectiva do equilíbrio entre benefício e risco da estratégia nesta população — com base no conhecimento existente — é crucial para identificar subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar da transfusão, mesmo no contexto de um estudo “negativo”.⁴²

Nas análises frequentistas tradicionais, a significância estatística é geralmente determinada por um valor de p inferior a 0,05. Essa abordagem pode levar a interpretações binárias, “positivo vs. negativo”, negligenciando toda a distribuição de probabilidade do efeito verdadeiro. Da mesma forma, embora um estudo adequadamente dimensionado (com poder = $1 - \beta$) minimize o risco de um erro tipo II (não detectar um efeito verdadeiro), nem os valores de p nem as considerações de poder garantem sozinho resultados significativos na presença de vieses. De fato, erros do tipo I (α) e tipo II (β) são amplificados em contextos com múltiplos vieses ou quando vários estudos abordam a mesma questão, aumentando a probabilidade de resultados significativos falsos. A analogia com testes diagnósticos é esclarecedora; assim como sensibilidade e especificidade dependem da probabilidade pré-teste e da precisão do teste, os valores de p e o poder estatístico dependem do delineamento do estudo, do rigor metodológico e da ausência de vieses.³ Essa compreensão está alinhada com a percepção de Ioannidis,⁴³ que, por meio de modelagem matemática, concluiu que “a maioria dos achados de pesquisa publicados são falsos”. Seu artigo seminal enfatiza que metodologias falhas, baixas probabilidades pré-estudo das hipóteses testadas e vieses de publicação coletivamente corroem a confiabilidade de muitos achados relatados. Consequentemente, nenhuma única métrica — sejam valores de p , intervalos de confiança ou mesmo probabilidades posteriores Bayesianas — pode capturar completamente o verdadeiro valor de um resultado se os dados subjacentes ou as suposições não forem confiáveis.

Além das considerações metodológicas discutidas, é importante reconhecer que pressões externas — desde influências sociológicas e interesses econômicos a imperativos de *marketing* — também moldam a interpretação dos dados de ensaios clínicos. Esses fatores podem promover vieses sutis que levam a relatos seletivos e ao enquadramento dos resultados de maneira que favoreça certos desfechos, muitas vezes obscurecendo o verdadeiro valor clínico de uma intervenção. Embora uma exploração detalhada dessas influências esteja além do escopo da nossa revisão, reconhecer seu papel reforça a necessidade de uma avaliação crítica independente.

Implicações para a prática clínica

A avaliação rigorosa de evidências clínicas não é meramente um exercício acadêmico — é fundamental para aprimorar a tomada de decisões e a educação clínica cotidiana. Em nossa prática, devemos aplicar consistentemente técnicas de avaliação crítica para dissecar dados de estudos, especialmente quando confrontados com reversões médicas, *spin* ou resultados divergentes.

Além disso, devemos sempre valorizar a promoção de uma cultura de debate e aprendizado contínuo sobre os fundamentos da Medicina Baseada em Evidências. Para traduzir essas percepções na prática clínica, o uso rotineiro de ferramentas padronizadas de avaliação de vieses, como a estrutura GRADE e a ferramenta de risco de viés Cochrane, pode ser muito útil.⁴⁴

Conclusão

A cardiologia contemporânea prospera em relação à avaliação rigorosa de evidências clínicas, mas permanece vulnerável às armadilhas do raciocínio mecanicista, *spin* e outras distorções da validade científica. Os exemplos discutidos — desde as reversões inesperadas vistas em estudos como o CAST até as manipulações sutis de desfechos e interpretações — enfatizam que mesmo pesquisas robustas podem ser suscetíveis a vieses e deficiências metodológicas. Resultados conflitantes, como os observados com a terapia MitraClip para regurgitação mitral funcional ou estratégias de anticoagulação para FA subclínica, acentuam a necessidade de superar o paradigma binário de “positivo vs. negativo” e adotar uma perspectiva mais contextualizada e sensível ao interpretar os dados. Os cardiologistas devem cultivar uma mentalidade vigilante, independente e crítica ao avaliar ensaios clínicos e diretrizes. Devemos também ter em mente que o método científico é um processo iterativo destinado a alcançar respostas válidas, em vez de uma verdade absoluta imutável; assim, nossas interpretações são provisórias e podem evoluir à medida que novas evidências surgem.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: de Alencar, JN; Redação do manuscrito and Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: de Alencar, JN, Cavalcanti BR, Athayde GAT.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

- Herrera-Perez D, Haslam A, Crain T, Gill J, Livingston C, Kaestner V, et al. A Comprehensive Review of Randomized Clinical Trials in Three Medical Journals Reveals 396 Medical Reversals. *Elife*. 2019;8:e45183. doi: 10.7554/eLife.45183.
- Herrera-Perez D, Fox-Lee R, Bien J, Prasad V. Frequency of Medical Reversal among Published Randomized Controlled Trials Assessing Cardiopulmonary Resuscitation (CPR). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(5):889-910. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.036.
- Alencar JN Neto. Manual de Medicina Baseada em Evidências. Salvador: Sanar; 2021.
- Sara JDS, Toya T, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Clinical Decision-Making: Challenging Traditional Assumptions. *Int J Cardiol*. 2021;326:6-11. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.077.
- Prasad V, Cifu A, Ioannidis JP. Reversals of Established Medical Practices: Evidence to Abandon Ship. *JAMA*. 2012;307(1):37-8. doi: 10.1001/jama.2011.1960.
- Prasad V, Cifu A. The Reversal of Cardiology Practices: Interventions that were Tried in Vain. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013;3(4):228-35. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2013.10.05.
- Khush KK, Rapaport E, Waters D. The History of the Coronary Care Unit. *Can J Cardiol*. 2005;21(12):1041-5.
- Juul-Möller S, Lilja B, Johansson BW. Ventricular Arrhythmias and Left Ventricular Function: One-Year Follow-Up after Myocardial Infarction. *Eur Heart J*. 1988;9(11):1181-7. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062427.
- The Cardiac Arrhythmia Pilot Study. The CAPS Investigators. *Am J Cardiol*. 1986;57(1):91-5. doi: 10.1016/0002-9149(86)90958-6.
- Ruskin JN. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *N Engl J Med*. 1989;321(6):386-8. doi: 10.1056/NEJM198908103210608.
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- Svensen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable Loop Recorder Detection of Atrial Fibrillation to Prevent Stroke (The LOOP Study): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1507-16. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01698-6.
- Lopes RD, Atlas SJ, Go AS, Lubitz SA, McManus DD, Dolor RJ, et al. Effect of Screening for Undiagnosed Atrial Fibrillation on Stroke Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(21):2073-84. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.019.
- Xing LY, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Olesen MS, et al. Screening for Atrial Fibrillation to Prevent Stroke in Elderly Individuals with or without Preexisting Cardiovascular Disease: A Post Hoc Analysis of the Randomized LOOP Study. *Int J Cardiol*. 2023;370:197-203. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.167.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1769-75. doi: 10.1056/NEJM199706193362501.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen Plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523-34. doi: 10.1056/NEJMoa030808.
- Lobo RA. Hormone-Replacement Therapy: Current Thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220-31. doi: 10.1038/nrendo.2016.164.
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of Hormone Replacement Therapy on Cardiovascular Events in Recently Postmenopausal Women: Randomised Trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Figuls MR, Cosp XB, et al. Hormone Therapy for Preventing Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559.
- Oliveira GMM, Almeida MCC, Arcelus CMA, Neto Espíndola L, Rivera MAM, Silva-Filho ALD, et al. Brazilian Guideline on Menopausal Cardiovascular Health-2024. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(7):e20240478. doi: 10.36660/abc.20240478.
- Chiu K, Grundy Q, Bero L. 'Spin' in Published Biomedical Literature: A Methodological Systematic Review. *PLoS Biol*. 2017;15(9):e2002173. doi: 10.1371/journal.pbio.2002173.
- Coronary Angioplasty versus Medical Therapy for Angina: The Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial. RITA-2 Trial Participants. *Lancet*. 1997;350(9076):461-8.
- Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2223-35. doi: 10.1056/NEJMoa1610227.
- Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Grafting in Treatment of Unprotected Left Main Stenosis (NOBLE): A Prospective, Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2743-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32052-9.
- Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17,187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
- Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to Use a Subgroup Analysis: Users' Guide to the Medical Literature. *JAMA*. 2014;311(4):405-11. doi: 10.1001/jama.2013.285063.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
- Correia LCL, Rassi A Jr. Downstream Change of the Primary Endpoint in the ISCHEMIA Trial: The Elephant in the Room. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):213-4. doi: 10.5935/abc.20180145.
- Wazni OM, Saliba WJ, Nair DG, Marjion E, Schmidt B, Hounshell T, et al. Left Atrial Appendage Closure after Ablation for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392(13):1277-87. doi: 10.1056/NEJMoa2408308.
- Mandrola JM. The Most Worrisome Study at AHA 2024 [Internet]. London: Medscape; 2024. [cited 2025 Apr 30]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/mandrola-previews-option-trial-most-worrisome-study-aha-2024-2024a1000knz?form=fpf>.
- Gaudino M, Ruel M, Obadia JF, Bonis M, Puskas J, Biondi-Zoccai G, et al. Methodologic Considerations on Four Cardiovascular Interventions Trials with Contradictory Results. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):690-9. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2020.04.107.
- Mercuri M, Gafni A. Heterogeneity in Multicentre Trial Participating Centers: Lessons from the TOPCAT Trial on Interpreting Trial Data for Clinical Practice. *J Clin Epidemiol*. 2023;153:78-82. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.11.008.
- Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N, et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med*. 2023;389(13):1167-79. doi: 10.1056/NEJMoa2303062.
- Healey JS, Lopes RD, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, et al. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2024;390(2):107-17. doi: 10.1056/NEJMoa2310234.

36. Boriani G, Gerra L, Mei DA, Bonini N, Vitolo M, Proietti M, et al. Detection of Subclinical Atrial Fibrillation with Cardiac Implanted Electronic Devices: What Decision Making on Anticoagulation after the NOAH and ARTESiA Trials? *Eur J Intern Med.* 2024;123:37-41. doi: 10.1016/j.ejim.2024.01.002.
37. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, et al. Rationale and Design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients with Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESiA) Trial. *Am Heart J.* 2017;189:137-45. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.008.
38. McIntyre WF, Benz AP, Becher N, Healey JS, Granger CB, Rivard L, et al. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA Trials. *Circulation.* 2024;149(13):981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067512.
39. Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Dunson DB, Vehtari A, Rubin DB. *Bayesian Data Analysis.* New York: Chapman and Hall; 2013.
40. Muehleemann N, Zhou T, Mukherjee R, Hossain MI, Roychoudhury S, Russek-Cohen E. A Tutorial on Modern Bayesian Methods in Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci.* 2023;57(3):402-16. doi: 10.1007/s43441-023-00515-3.
41. Goligher EC, Heath A, Harhay MO. Bayesian Statistics for Clinical Research. *Lancet.* 2024;404(10457):1067-76. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01295-9.
42. Carson JL, Brooks MM, Hébert PC, Goodman SG, Bertolet M, Glynn SA, et al. Restrictive or Liberal Transfusion Strategy in Myocardial Infarction and Anemia. *N Engl J Med.* 2023;389(26):2446-56. doi: 10.1056/NEJMoa2307983.
43. Ioannidis JP. Why Most Published Research Findings are False. *PLoS Med.* 2005;2(8):e124. doi: 10.1371/journal.pmed.0020124.
44. Brozek JL, Canelo-Aybar C, Akl EA, Bowen JM, Bucher J, Chiu WA, et al. GRADE Guidelines 30: The GRADE Approach to Assessing the Certainty of Modeled Evidence-An Overview in the Context of Health Decision-Making. *J Clin Epidemiol.* 2021;129:138-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.09.018.

